

# Клопидогрел

Д-р Сотир Марчев

Клиника по кардиология, V МБАЛ, София

## Механизъм на действие на тиенопиридините

Понастоящем в света и у нас са в употреба два тиенопиридина – тиклопидин (известен под търговското име Ticlid) и клопидогрел (известен под търговското име Plavix, Sanofi – Aventis, и под търговското име Clopidogrel Actavis, на фирмата Actavis). Те блокират рецепторите за аденозин-дифосфат (ADP), разположени на повърхността на тромбоцитите.

При контакт с увредения ендотел на съдовете тромбоцитите преминават през три етапа: а) адхезия (прилепване към ендотела); б) активиране, при което те променят външната си форма – от окръглени стават с израстъци; и в) агрегация.

При контакта си с увредената съдова стена тромбоцитите издават „вик на тревога“ чрез отделяне на тромбоксан и ADP, които стимулират околните тромбоцити и тях самите. Активирането на повърхностните рецептори на тромбоцитите за тромбоксан и на повърхностните рецептори за ADP води до появата върху тромбоцитите на рецептори за фибриноген (обозначават се като Gr IIb/IIIa). Когато различни тромбоцити се свържат към едни и същи фибриногенови молекули, чрез новопоявилите се върху повърхността им Gr IIb/IIIa рецептори настъпва агрегация.

Блокирането на синтеза на тромбоксан от аспирина потиска само единия от двата медиатора за самоактивиране на тромбоцитите. Блокирането на рецепторите за аденозин-дифосфат (ADP) от тиенопиридините потиска другия път за самоактивиране. Едновременно прилагане и на

аспирин, и на тиенопиридин води до най-пълно блокиране на тромбоцитите.

## Кой тиенопиридин се предпочита?

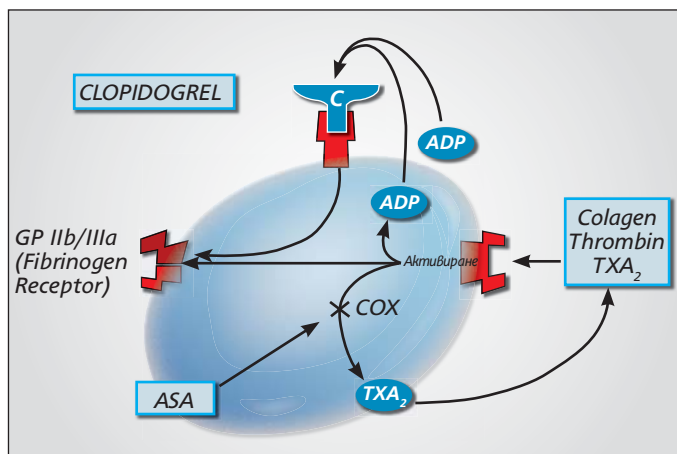
Страничните ефекти на тиенопиридините са обриви, гадене, кръвоизливи и тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП). При ТТП са налице антитела (Ig G) към протеазата, разцепваща фактора на фон Вилебранг. Тези антитела блокират действието на протеазата и нивото на фактора на фон Вилебранг нараства. Когато различни тромбоцити се свържат към един и същ фактор на фон Вилебранг, настъпва агрегация и тромбозирание. Затова болестта се нарича „тромботична“. Тези тромби изчерпват тромбоцитите и техния брой намалява. Затова болестта се нарича „тромбоцитопенична“. Намаленият брой тромбоцити води до кръвоизливи, включително и по кожата, и затова болестта се нарича „пурпура“. Как точно тиенопиридините водят до появата на антитела срещу протеазата, засега не е известно.

Всички тези странични ефекти са много по-редки при употреба на клопидогрел, отколкото при прилагане на тиклопидин. Затова понастоящем клопидогрел е водещият тиенопиридин.

## Кога се прилага клопидогрел?

### 1. Остър коронарен синдром

Вместо получените масово разпространение у нас термин „исхемична болест на сърцето“, в англоезичната литература се използва терминът „коронарна болест на сърцето“ (coronary heart disease). Вместо по-рядко използвания у нас термин „остра ИБС“, в англоезичната литература се използва терминът „остър коронарен синдром“, обединяващ понятията нестабилна стенокардия и миокарден инфаркт. Тези две състояния са обединени, понеже имат еднаква патологична основа – руптурирала или ерозирала атеросклеротична плака, наричана „нестабилна“. Нестабилната плака е мощен стимул за активиране на тромбоцитите, което води до тяхната агрегация и образуване на „бял тромб“. Тромбът е бял, защото е съставен от тромбоцити, които са безцветни. В последствие се активира и коагулационната каскада и в резултат на това разтворимия в кръвта фибриноген се превръща в неразтворим фибрин. Фибриновата мрежа улавя и задържа циркулиращите еритроцити и от тях тромбът става червен.



Фиг. 1. Аспирин (ASA) и клопидогрел действат синергично, блокирайки активирането на тромбоцитите.

Двойната антиагрегация – едновременно с аспирин и с клопидогрел, е важна, понеже потиска този процес на тромбоеобразуване в самото му начало и така намалява сърдечно-съдовата смъртност. Затова е желателно тя да се прилага при всички пациенти с остър коронарен синдром до 12 месеца. Ако през този период няма следващи остри коронарни инциденти, може да се предполага, че вече няма нестабилни плаки и двойната антиагрегация се прекъсва и пациентът остава на единична антиагрегация само с аспирин.

### 2. Инвазивни коронарни процедури

Имплантираните интракоронарни стентове се запушват по два механизма – чрез тромбозирание (развитие на съсирек вътре в лумена им) и рестеноза (разрастване на ендотел, преминал през отворите им, вътре в тях). Рискът от тромбозирание е най-голям в първите месеци след процедурата, когато стентовете още не са покрити от ендотел и се явяват чуждо тяло наред с коронарния кръвоток. Скоро след процедурата са налице и други лезии на ендотела, причинени от движението на водачите, катетрите, балона и стента при тяхното позициониране. Тези ендотелни лезии до тяхното оздравяване също повишават риска от интракоронарна тромбоза. Затова първите месеци след инвазивна процедура е желателно пациентът да е на двойна антиагрегация – и аспирин, и клопидогрел.

С цел намаляване на рестенозите (развитието на ендотел в лумена на стента) се използват стентове, излъчващи антипролиферативни медикаменти. Първият такъв стент беше Cypher на фирмата Cordis (собственост на Johnson and Johnson), който излъчва макролидния антибиотик с антипролиферативни свойства рапамицин (известен под търговско име sirolimus). Втория излъчващ медикамент стент беше Taxus на фирмата Boston Scientific, който е покрит с цитостатика паклитаксел (известен под търговско име Taxol за лечение на рак на яйчниците). Сега навлизат стентове, покрити с еверолimus. Всички тези цитостатици, използвани да намалят рестенозите на стентовете, забавят развитието на ендотела и кръвта е в непосредствен допир до метала на стента по-дълго време. Така този вид стентове по-рядко рестенозират, но по-често тромбозират. Поради това двойната антиагрегация – и с аспирин, и с клопидогрел едновременно, трябва да се прилага много по-продължително при излъчващите медикаменти стентове.

Докато при имплантиране на обикновени стентове двойната антиагрегация трябва да не е по-кратка от 1 месец след процедурата, то при стентове, излъчващи сиролimus, тя не трябва да е по-кратка от 3 месеца, а при стентове, покрити с паклитаксел – не по-кратка от 6 месеца. Във всички случаи, ако рискът от кръвене при конкретния пациент е нисък, е желателно комбинацията аспирин плюс клопидогрел да продължи 12 месеца след имплантацията на стента.

### 3. Непоносимост към аспирин

Съществуват пациенти с непоносимост към аспирин. Част от тях имат т. нар. триадна астма, характеризираща се с три белега: а) употреба на аспирин; б) носни полипи и в) астма. При тези болни клопидогрел е оптималната замяна на аспирин.

### Дозирание на клопидогрел

Прилага се по една таблетка от 75 мг еднократно дневно. При инвазивните коронарни процедури е нужно по време на самата процедура тромбоцитите да са блокирани, за да не възникнат вътрепроцедурни усложнения като например остра тромбоза на стента. Затова, ако пациентът не е приемал преди процедурата клопидогрел, са прави остро насищане с 300 мг (т.е. 4 таблетки) *per os* в момента, в който стане ясно, че трябва да се извърши спешна ангиопластика със или без стентирание. Следващите дни се продължава с по 75 мг дневно. В момента се проучва дали не е по-добре да се използва насищаща доза от 600 мг (т.е. 8 таблетки) предпроцедурно.

При двойна антиагрегация е желателно дозата на аспирин да е 75 до 100 мг дневно, не повече, за да не възникват кръвоизливи.

### Кога не се прилага клопидогрел?

Употребата на клопидогрел е уместна, само когато има руптурирала или ерозирала коронарна плака. Такива плаки или възникват спонтанно, причинявайки остър коронарен синдром, или биват изкуствено създадени при инвазивните коронарни процедури при придвижването и позиционирането на водачите, катетрите, балоните и стентовете. Ангиопластиката, със или без стентирание, при стабилна стенокардия превръща една изходно стабилна коронарна плака в нестабилна. Затова във всички тези случаи двойната антиагрегация – и с аспирин, и с клопидогрел едновременно, е уместна.

Обратно, при стабилни коронарни плаки (при стабилна стенокардия, при високорискови пациенти без клинична изява и др.) е достатъчна само единична антиагрегация с аспирин. Добавянето на клопидогрел при тях ще увеличи риска от кръвоизливи, но не подобрява прогнозата. При тези пациенти се прилага единична антиагрегация само с клопидогрел в случаите на непоносимост към аспирин.

### Бъдещето

Досега, въпреки безспорната полза от клопидогрел при остър коронарен синдром и при инвазивни процедури, той се използваше рядко у нас поради високата му цена. Докато все пак повечето пациенти с имплантирани стентове го ползваха за минималния препоръчван период, то при остър коронарен синдром той рядко се употребяваше. Вече на българския пазар се появи първият генеричен клопидогрел – Clopidogrel Actavis, на чувствително по-ниска цена. Това ще позволи по-голяма част от пациентите, индицирани за клопидогрел, да го получават.